

N US 4178 69S

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

2 403 078

~~Q~~ W

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 77 28193**

(54) Nouveau procédé de préparation de formes pharmaceutiques, cosmétiques ou de diagnostic.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). A 61 K 9/00; F 26 B 5/06.

(22) Date de dépôt ..... 19 septembre 1977, à 15 h 34 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 15 du 13-4-1979.

(71) Déposant : ERBEIA Angelo, résidant en France.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : LABORATOIRE L. LAFON, résidant en France.

(74) Mandataire : Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

La présente invention concerne un procédé de préparation de formes pharmaceutiques, cosmétiques ou de diagnostic par cryodessiccation de substances en solution ou en suspension dans un solvant ou un mélange de solvants appropriés, susceptible de permettre la lyophilisation d'associations de produits irréalisable jusqu'alors et d'améliorer les performances de cette technique.

Il est connu que beaucoup de substances naturelles et de nombreux produits de synthèse sont instables en milieu liquide et doivent être traités par cryodessiccation afin de leur assurer une conservation d'une durée convenable.

On sait que la cryodessiccation consiste en une mise en solution dans un solvant approprié, le plus généralement de l'eau, d'un ou de principes actifs additionnés ou non d'excipients ou d'adjuvants, en une congélation de la solution obtenue et en l'élimination du solvant par sublimation de préférence sous pression réduite et à une température suffisamment basse pour ne pas causer de dommages aux produits initialement mis en solution, l'ensemble de l'opération devant être conduit à partir de l'état rigide suivant un cycle particulier à chaque cas.

La lyophilisation a permis d'obtenir des produits deshydratés ou désolvatés de bonne conservation et capables d'une réhydratation facile permettant une dissolution ou une mise en suspension généralement très rapide.

D'autre part, pour la préparation de formes pharmaceutiques, cosmétiques ou de diagnostic, on doit souvent réunir deux ou plusieurs substances, mais on se heurte à des difficultés, voire à des impossibilités lorsqu'il existe entre ces substances une incompatibilité physique ou chimique.

Le procédé suivant la présente invention a pour but d'élargir considérablement les possibilités et le champ d'application de la lyophilisation notamment en permettant de réaliser des mélanges de substances normalement incompatibles en solution ainsi qu'en permettant le mélange parfait au lyophilisat de substances pulvérulentes, cristallines, granulées, enrobées ou non, et ceci sans adjonction de substances autres que celles qui composent normalement le produit. Il permet, en outre, d'améliorer les avantages de la lyophilisation et principalement d'obtenir des vitesses de dissolution ou de dispersion plus grandes.

Selon la présente invention, on refroidit localement et progressivement, de manière contrôlée tout en l'agitant une solution ou une suspension d'un principe actif ou d'un mélange de principes actifs dans un solvant ou un mélange de solvants, additionnés ou non  
5 d'excipients, de façon à provoquer la naissance de microcristaux de solvant à partir de la phase liquide. Les microcristaux sont, en continu, mis en suspension dans le liquide restant jusqu'à obtenir un système complexe microcristallin à haute viscosité composé essentiellement de microcristaux isolés de solvant en mélange intime avec  
10 des phases liquides interstitielles hautement concentrées en les principes actifs et les substances de charge éventuelles initialement présents.

Ce système complexe microcristallin peut être obtenu notamment par refroidissement localisé progressif et contrôlé de la solution,  
15 par injection de fluide frigorigène ou cryogénique dans une masse liquide soumise à agitation.

On peut également obtenir la formation de microcristaux par refroidissement localisé progressif et contrôlé dans un récipient dont la surface refroidie est râclée. Des exemples connus de tels  
20 appareils sont constitués par les appareils de cryoconcentration.

La structure et les propriétés physiques d'un système complexe microcristallin froid sont fonction du solvant utilisé, de la nature et de la concentration de la ou des substances dissoutes ainsi que du mode de formation des microcristaux.

25 En particulier, il est possible d'augmenter la finesse des microcristaux notamment en augmentant la vitesse d'agitation, en modérant la vitesse de refroidissement, en augmentant la vitesse de la lame de râclage, si un tel appareil est employé.

Selon les cas, l'appareillage utilisé peut comporter un ou  
30 plusieurs cristallisateurs et fonctionne de façon continue ou discontinue par lots individualisés.

Le système complexe microcristallin à haute viscosité ainsi obtenu peut être divisé en grains au moyen d'un ajutage adapté ou réparti par fluage, pression, moulage, extrusion dans des récipients  
35 ou volumes appropriés représentant chacun une unité thérapeutique ou de traitement ou un élément de réaction, puis refroidi à nouveau à basse température plus généralement de l'ordre de  $-50$   $-70^{\circ}\text{C}$  selon un cycle approprié, jusqu'à durcissement total des liquides interstitiels.

On procède alors sur les grains ou volumes répartis du produit congelé durci à une lyophilisation suivant un cycle adapté à chaque cas.

Il est à noter que dans certains cas on peut effectuer la répartition soit sur le produit congelé durci, soit sur le produit sec lyophilisé, par des moyens mécaniques appropriés.

Après séchage, on obtient ainsi des produits stabilisés à très haute porosité susceptibles d'être utilisés tels quels ou de servir de base à des opérations ultérieures, ou bien encore d'être remis en solution ou en suspension dans des véhicules appropriés. Leur grande porosité et la régularité de leur composition leur confère alors des propriétés particulièrement remarquables et, entre autres, une très grande vitesse de dissolution.

Il est à noter qu'en jouant sur l'un ou l'autre des facteurs précédemment mentionnés tel que la taille des microcristaux on peut agir sur la porosité des compositions obtenues. Un tel réglage ne peut être réalisé par l'utilisation de la technique classique de lyophilisation. Le procédé suivant l'invention permet d'obtenir une structure très homogène et en particulier d'éviter "croulage" et "zonation".

Dans une variante du procédé selon l'invention, on opère comme précédemment, mais avant l'opération de division ou de répartition du système complexe microcristallin, on lui incorpore de l'air ou un gaz neutre non réactif sous pression. Ceci permet, au moment de la division ou de la répartition, l'expansion du gaz et donne en fin d'opération, au produit séché, une structure lacunaire régulière susceptible de multiples applications. La densité du produit ainsi obtenu est fonction de la pression et de la nature du gaz admis dans le récipient.

Dans une autre variante du procédé selon l'invention, on incorpore au système complexe microcristallin lors de sa formation ou immédiatement après une ou plusieurs substances solides plus ou moins finement divisées et refroidies.

On peut ainsi ajouter aux produits initiaux des corps non solubles ou chimiquement incompatibles avec eux et/ou entre eux tout en assurant leur dispersion parfaite au sein de la masse. Les opérations qui suivent sont effectuées comme précédemment.

C'est ainsi que l'on peut incorporer au système complexe microcristallin une poudre refroidie incompatible chimiquement avec un ou plusieurs produits initialement présents.

On peut également ajouter à la masse du système complexe microcristallin des produits solides, des cristaux ou d'autres éléments solides tels que granules enrobés ou encapsulés.

L'homogénéité du mélange obtenu permet un dosage précis des éléments adjoints, enrobés ou non, dans le reste de la composition qui sert ainsi de véhicule-dose à ces éléments solides.

10 Dans une autre variante du procédé selon l'invention, on réalise un mélange intime de substances incompatibles chimiquement en les préparant séparément sous forme de systèmes complexes microcristallins comme décrit précédemment et en les mélangeant à froid. La division ou la répartition du mélange avant ou après durcissement à basse température est suivie de cryodessiccation. Lors de l'utilisation ultérieure des produits obtenus, les éléments réactifs pourront alors entrer en combinaison et provoquer les effets recherchés.

20 C'est le cas du mélange à froid d'un système complexe microcristallin acide et d'un système complexe microcristallin alcalin en vue de préparer des solides poreux lyophilisés présentant des propriétés effervescentes lors de leur addition à de l'eau.

Dans une autre variante du procédé selon l'invention, on mélange à froid suivant le mode d'application décrit dans le paragraphe précédent, des systèmes complexes microcristallins incompatibles physiquement.

On peut ainsi avoir le mélange parfait d'une solution aqueuse et d'une solution organique, ou de deux solutions organiques des solvants différents, individuellement lyophilisables, en mélangeant intimement leurs complexes microcristallins, la suite des opérations se déroulant comme décrit précédemment.

On peut également combiner les possibilités précédentes en assurant le mélange intime de solutions différentes, compatibles puis en les transformant, suivant le processus décrit, en système complexe microcristallin, en mélangeant ensuite deux ou plusieurs systèmes complexes microcristallins ainsi préparés additionnés éventuellement d'éléments solides de nature et de granulométrie diverses, de manière à obtenir un ensemble homogène qui est ensuite durci par refroidissement, puis lyophilisé.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

Exemple 1

On prépare la solution suivante

	Vincamine	20 g
5	Lactose	300 g
	Polyvinylpyrrolidone	50 g
	Eau Q.S.P.	1000 g

On introduit cette solution dans une cuve en acier inoxydable pourvue d'un agitateur à vitesse variable et d'un ajutage placé dans le fond de la cuve et permettant l'arrivée contrôlée d'un très fin courant de gaz carbonique liquide.

Au contact du froid dégagé par le gaz liquéfié, il se produit localement l'apparition de microcristaux du solvant qui sont mis en suspension continuellement dans le liquide restant. Celui-ci se concentre de plus en plus et on obtient finalement un mélange intime de microcristaux de glace et de liquides interstitiels hautement concentrés, formant un système complexe microcristallin visqueux à une température de l'ordre de  $-15^{\circ}\text{C}$ .

Ce complexe est réparti dans des moules froids qui sont immédiatement portés à basse température,  $-50^{\circ}\text{C}$  environ, pendant dix minutes.

Les formes moulées durcies sont alors portées au lyophilisateur.

On obtient après séchage des formes du produit solide légères relativement friables et qui dans l'eau se désagrègent en 5 secondes.

Exemple 2

On opère avec la même solution et dans les mêmes conditions que dans l'exemple 1, mais en fermant la cuve hermétiquement et en contrôlant par une vanne l'échappement du gaz carbonique passé de l'état liquide à l'état gazeux. Avant d'avoir atteint la viscosité désirée du système complexe microcristallin on ferme cette vanne, provoquant une montée en pression du gaz jusqu'à 1 bar environ à l'intérieur de la cuve.

Lors de l'ouverture de la vanne inférieure de la cuve pour recueillir le complexe microcristallin, celui-ci s'écoule, mais le gaz mélangé, en s'échappant provoque une expansion qui donne après séchage une structure lacunaire communiquant au produit sec une rapidité de dissolution encore accrue.

Exemple 3

On prépare une solution de 500 g d'acide citrique dans 500 g

d'eau. On place cette solution dans une cuve pourvue d'un agitateur et, à sa partie inférieure, d'un ajutage d'arrivée de gaz liquéfié de refroidissement.

5 Tout en agitant, on admet de façon contrôlée de l'azote liquide. On provoque ainsi l'apparition de microcristaux de glace qui sont, en continu, remis en suspension dans le liquide restant par agitation.

10 Lorsque le système complexe microcristallin a acquis la viscosité recherchée, on lui ajoute en mélangeant 300 g de carbonate acide de sodium finement pulvérisé et refroidi à  $-25^{\circ}\text{C}$ .

Le mélange effectué, on le répartit dans des moules réfrigérés qu'on porte ensuite à  $-50^{\circ}\text{C}$  environ pendant dix minutes.

Les formes moulées durcies sont ensuite placées dans un lyophilisateur.

15 Les formes lyophilisées obtenues sont légères, ont une bonne tenue mécanique et se dissolvent dans l'eau avec effervescence de manière quasi instantanée.

#### Exemple 4

On prépare les trois solutions suivantes :

20	A - Acide citrique	500 g
	Eau	500 g
	B - Carbonate acide de sodium	300 g
	Eau	300 g
	C - Acide acétyl salicylique	500 g
25	Dioxanne	500 g

Chacune de ces solutions est placée dans une cuve semblable à celle utilisée dans l'exemple 3, et refroidie par injection contrôlée d'azote liquide jusqu'à ce que chaque solution donne un complexe microcristallin, à une température de l'ordre de  $-15^{\circ}\text{C}$ .

30 Les trois complexes sont alors mélangés jusqu'à homogénéité.

Le mélange final est réparti dans des moules froids qui sont ensuite portés à  $-50^{\circ}\text{C}$  pendant 10 minutes.

Les formes moulées durcies sont ensuite lyophilisées.

35 Les produits secs obtenus se présentent en divisions de 1,3 g, relativement friables et instantanément solubles en libérant 500 mg d'acide acétyl salicylique en particules extrêmement fines.

#### Exemple 5

On prépare la solution suivante :

Vincamine	5 g
Glycocolle	300 g
Polyvinylpyrrolidone	30 g
Eau Q.S.P.	1000 g

5 Cette solution est placée dans une cuve à surface réfrigérée et raclée. La solution est refroidie sous agitation et râclage jusqu'à obtenir un complexe microcristallin à la température de  $-15^{\circ}\text{C}$  environ.

Dans ce complexe, on introduit 15 g de Vincamine sous forme de microcapsules à libération retardée à 50 % en poids, soit 30 g.

10 Le mélange des microcapsules d'un diamètre moyen de 1 mm avec le complexe microcristallin est homogénéisé, puis réparti dans des moules eux-mêmes refroidis à raison de 2 g par moule.

Les formes moulées sont ensuite portées à  $-60^{\circ}\text{C}$  environ puis lyophilisées.

15 Les lyophilisats obtenus correspondent à 40 mg de Vincamine chlorhydrate par unité. Le quart du principe actif est libéré au moment de la dissolution du lyophilisat et donc immédiatement disponible. Les trois quarts restants, soit 30 mg, se présentent sous la forme de microcapsules libérées dans le liquide au moment de la  
20 dissolution du lyophilisat. Ces microcapsules sont absorbées en même temps que la solution mais ne libèrent que progressivement le principe actif qu'elles contiennent.

L'examen des lyophilisats a montré la très bonne répartition des microcapsules dans le reste de la composition. Ceci prouve que  
25 l'on peut ainsi obtenir une répartition parfaite des éléments présents dans la composition qui sert de véhicule-dose.



REVENDICATIONS

- 1 - Procédé de préparation de formes pharmaceutiques, cosmétiques ou de diagnostic par cryodessiccation d'une ou de substances en solution ou en suspension dans un solvant ou un mélange de solvants, caractérisé en ce que l'on refroidit localement et progressivement de manière contrôlée la solution ou la suspension tout en l'agitant de façon à provoquer la naissance de microcristaux de solvant, qui sont mis en suspension dans le liquide restant jusqu'à obtenir un système complexe microcristallin de viscosité élevée composé essentiellement de microcristaux isolés de solvant en mélange intime avec des phases liquides interstitielles hautement concentrées en les substances initialement présentes, on durcit le système complexe microcristallin par refroidissement, puis on le lyophilise.
- 2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on obtient le système complexe microcristallin par refroidissement progressif et localisé de manière contrôlée, sous agitation, dans un récipient où est injecté un fluide de refroidissement.
- 3 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on obtient le système complexe microcristallin par refroidissement progressif et localisé de manière contrôlée, sous agitation, dans un récipient dont la surface refroidie est râclée.
- 4 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on incorpore sous pression un gaz neutre au système complexe microcristallin de façon à obtenir une expansion de la masse lors de sa division ou de sa répartition.
- 5 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on incorpore au système complexe microcristallin lors de sa formation ou immédiatement après une ou plusieurs substances solides plus ou moins finement divisées.
- 6 - Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la substance divisée est une poudre refroidie, incompatible chimiquement avec une ou plusieurs substances contenues dans la masse à lyophiliser avant son refroidissement.
- 7 - Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la substance divisée est constituée par des particules solides, des cristaux ou des granules enrobés, le reste de la composition servant de véhicule-dose pour ces éléments.

8 - Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on mélange à froid le système complexe microstallin froid avec un autre système complexe microcristallin obtenu par la même technique.

5 9 - Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que les systèmes complexes microcristallins froids sont obtenus à partir de solutions ou suspensions à lyophiliser présentant une incompatibilité chimique.

10 10 - Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que les systèmes complexes microcristallins froids sont obtenus à partir de solutions ou suspensions à lyophiliser présentant une incompatibilité physique.

15 11 - Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on divise ou répartit le produit congelé durci par un moyen mécanique approprié.

12 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que l'on divise ou répartit le produit final séché par un moyen mécanique approprié.

20 13 - Formes pharmaceutiques, cosmétiques ou de diagnostic obtenues par un procédé selon l'une quelconque des revendications de 1 à 12.